



Эффективность Применение Аналогов Инсулина При Сахарном Диабете 2 Типа С Кардиоваскулярными Осложнениями. Сравнительный Анализ Пациентов

1. Исмоилова Шахноза
Самандаровна

Received 2nd May 2023,
Accepted 3rd Jun 2023,
Online 24th Jul 2023

¹ Бухарский государственный
медицинский университет
Ассистент кафедры внутренних
болезней и эндокринологии

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, аналоги инсулина, инсулин левемир, инсулин гларгин, макрососудистые осложнения, микрососудистые осложнения, гликированный гемоглобин, индекс глюкозы в крови.

Abstract: Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его широкой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией. В количественном плане сахарный диабет 2 типа составляет 85–90% от общего числа больных, страдающих этим заболеванием. Как правило, он развивается у лиц старше 40 лет, наиболее распространен среди больных старше 55 лет. И, наконец, более 80% этих пациентов имеют избыточный вес или ожирение. Однако в последние годы отмечена тревожная тенденция к увеличению распространенности СД 2 типа у молодых[2]. Это можно объяснить постоянным увеличением распространенности избыточной массы тела и ожирения. В настоящее время не вызывает сомнения, что СД 2 типа – это тяжелое прогрессирующее заболевание, связанное с развитием микроангиопатий и сердечно-сосудистых осложнений и характеризующееся наличием двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулин резистентности и нарушения функции β -клеток поджелудочной железы.

Не вызывает сомнений связь развития осложнений с хронической гипергликемией, что было доказано недавними исследованиями, в том числе U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Kumamoto Study[2,3].

Исходя из этого основной целью лечения болезни является возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена. Только применение комплексного, поэтапного и патогенетически обоснованного лечения, учитывающего хроническое течение заболевания, гетерогенность метаболических нарушений, прогрессирующее уменьшение массы β -клеток и

снижение их функции, возраст больных и опасность гипогликемий, а также необходимость восстановления нарушенной секреции инсулина, учета личных потребностей пациента и достижение эффективного долгосрочного гликемического контроля позволит достичь этой цели[4,10].

К моменту диагностики СД 2-го типа у половины пациентов уже присутствуют осложнения, приводящие к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Как известно, основная причина летальных исходов у 52% пациентов с СД – сердечно-сосудистые заболевания[1,6]. Помимо всего прочего, СД 2-го типа – это ведущая причина потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности, нетравматических ампутаций[8].

На сегодняшний день СД 2-го типа рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что говорит о необходимости уделять этой проблеме особое внимание. При диабете ССЗ встречаются в 2-5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. При этом высок риск развития таких состояний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)[11,15]. Так, 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% АГ, 50-75% диастолическую дисфункцию, 12-22% хроническую сердечную недостаточность (ХСН)[12]. Смертность от ИМ среди больных с СД в 1,5-2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении. Внезапная сердечная смертность среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50%. Центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД[9]. Распространенность синусовой тахикардии при СД 2-го типа составляет 43,1% (без сопутствующего СД – 27,3%), пароксизмальных форм фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8-2 раза, у пациентов с СД – 2-8,6% (против единичных)[5,6], суправентрикулярной экстрасистолы – 15,5% (против 9,1%). Что касается структуры нарушения ритма у пациентов с обсуждаемым заболеванием, то она выглядит следующим образом: 90-97% - суправентрикулярная экстрасистолы, 60-68% - желудочковая экстрасистолы, 12-30% - пароксизмальная тахикардия[4,7,12,13].

Присутствует взаимосвязь между гипергликемией и ССЗ. В исследовании DECODE было выявлено, что повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза[14]. При этом максимальный уровень смертности был отмечен в группе повышенного уровня глюкозы в крови через 2 часа после еды ($>11,1$ ммоль/л). В то время как снижение этого показателя всего лишь на 2 ммоль/л уменьшало риск смертельного исхода при СД на 20-30%. Аналогичное 12 летнее исследование, включавшее 95783 человека, выявило, что повышение уровня гликемии до 7,8% сопровождалось ростом риска ССЗ в 1,58 раза [2].

Согласно Европейскому перспективному исследованию EPIC-Norfolk, повышение гликированного гемоглобина на 1% увеличивает риск ССЗ в 1,31 раза.

Инсулин является единственным, жизненно необходимым средством патогенетической терапии больных сахарным диабетом 1 типа. Он применяется для лечения СД, начиная с 20-х гг. прошлого столетия, и вся история развития инсулинотерапии является историей совершенствования качества вводимых препаратов. Огромным достижением генно-инженерной науки явилось получение в конце XX века высококачественных человеческих инсулинов. Однако повышающиеся требования к уровню компенсации углеводного обмена, приближающие его к таковому у здоровых людей, с целью профилактики развития специфических сосудистых осложнений, стимулировали поиск получения аналогов инсулина с новыми фармакологическими свойствами, позволяющими в максимальной степени

имитировать нормальную физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей. Начиная с 2000 г., в клинической практике стал применяться длительно действующий аналог инсулина – инсулин гларгин (Лантус), производства компании «Авентис». Инсулин гларгин получен методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12). Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением двух остатков аргинина в конец В-цепи и заменой аспарагина на глицин в положении A21.

Эти две модификации привели к созданию стабильной структуры, которая растворима в кислой среде при pH-4 и образует микропреципитаты при введении в подкожную клетчатку с нейтральным значением pH, что замедляет всасывание. Добавление небольшого количества цинка стабилизирует образующиеся преципитаты, что приводит к дополнительному увеличению длительности действия препарата. В результате инсулин гларгин характеризуется замедленным поступлением в кровь без пиков концентрации в течение продолжительного времени и по своей фармакокинетике сходен с непрерывной подкожной инфузией инсулина.

Эффективность и безопасность комбинации Лантуса с перорального сахароснижающего препарата (ПСП) у больных СД типа 2, декомпенсированных на монотерапии ПСП, была подтверждена в 24-недельном исследовании Treat-to-Target, в котором участвовали 756 больных, не получавших ранее инсулин. Показано, что точный подбор дозы Лантуса на фоне терапии ПСП улучшает контроль гликемии (в конце исследования средний уровень гликогемоглобина (Hb_{A1c}) составил 6,96 %). Кроме того, вариабельность уровня глюкозы и частота ночных гипогликемий были ниже в группе, получавшей в качестве базального инсулина Лантус, а не инсулин НПХ (нейтральный протамин Хагедорна)[1,2,18].

Исследование LANMET показало эффективность и безопасность добавления Лантуса к метформину у больных СД типа 2 и избыточным весом или ожирением. Кроме того, была продемонстрирована возможность успешного вовлечения пациентов в процесс лечения заболевания и подбора эффективной дозы инсулина[20,21].

Целью исследования было сравнительная характеристика результатов инсулинотерапии с человеческим инсулином и аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования. В исследование приняли участие 120 пациентов 75 женщины и 45 мужчины с СД 2 типа с осложнением сердечно-сосудистым заболеванием в основном проживающие в Ташкенте и Ташкентской области с 2016 по 2020 года. Соответствующие критерии включения пациентов: возраст 55-70, длительность течения СД 2 типа 7-15 лет, пациенты получающие инсулинотерапию 0.2-0.3 Ед/кг, наличие избыточного веса или ожирения, согласно критериям ВОЗ и (индекс массы тела ($ИМТ$) ≥ 25), Hb_{A1c} – 9-12%, а так же имеющие в анамнезе стенокардию напряжения ФК I-III класса, нефропатию, ретинопатию.

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) стандартными методами. На основании показателей роста и массы тела был рассчитан показатель индекса массы тела ($ИМТ$) по формуле «A.Quetelet»:

$$ИМТ = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2} (\text{кг/м}^2).$$

$ИМТ$ равный и более 30 кг/м^2 принимался за наличие ожирения. На основании показателя ОТ, равного 80 см и более, у женщин, 94 см и более у мужчин согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), устанавливался диагноз абдоминального ожирения.

Рисунок 1



Рис.1. Распределения больных на две группы по полу и получению разного вида инсулина.

Пациенты делились на две группы: первая группа пациенты (n=46) получившие базис-болюсную инсулинотерапию с человеческим инсулином (инсулотард и актрапид соответственно) и вторая группа пациенты (n=74) перенесенные на аналогов инсулина инсулин гларгин (Лантус) и инсулин аспарт (Новорапид).

Оценка эффективности аналогов инсулина проводилась в течение 6 месяцев определением уровня гликированного гемоглобина, гликемии натощак, гликемического профиля, ИМТ, ОТ, наличии жалоб со стороны сердечно сосудистой системы. А также оценивалась наличие гипогликемических состояний особенно ночная гипогликемия и вариабельность гликемии в капиллярной крови. Полученные данные суммировались в виде процентов.

Всем пациентам назначалось дополнительные физические нагрузки и соблюдение низкокалорийной диеты, а также для снижения инсулинорезистентности добавили Метформин до 2000 мг/сут.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что у пациентов получавших аналогов инсулина наблюдалось наименее вариабельность гликемии показало 82% (n=62) а у контрольной группы 50% (n=23). Уровень HbA_{1c} у группы получавший инсулин гларгин и инсулин аспарт снизился на 1.5% у 55 пациентов (75%). У сравнительной группе уровень HbA_{1c} снизился на 1.2% у 27 больных (60%).

Рисунок 2

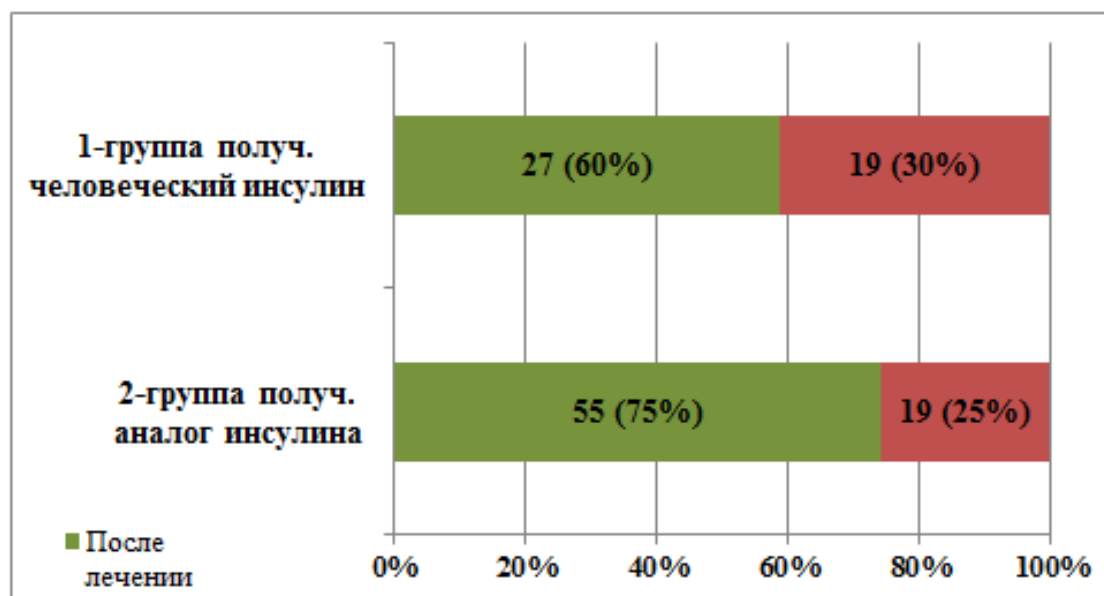


Рис.2. Уровень HbA_{1c} во второй группе снизился на 1.5% у 55 пациентов (75%). В первой группе снизился на 1.2% у 27 больных (60%).

ИМТ у группы получившие инсулин гларгин и инсулин аспарт снизился у 50% (n=37), сравнительно у пациентов, получавших человеческий инсулин (инсулотард и актрапид) 35% (n=16).

Рисунок 3

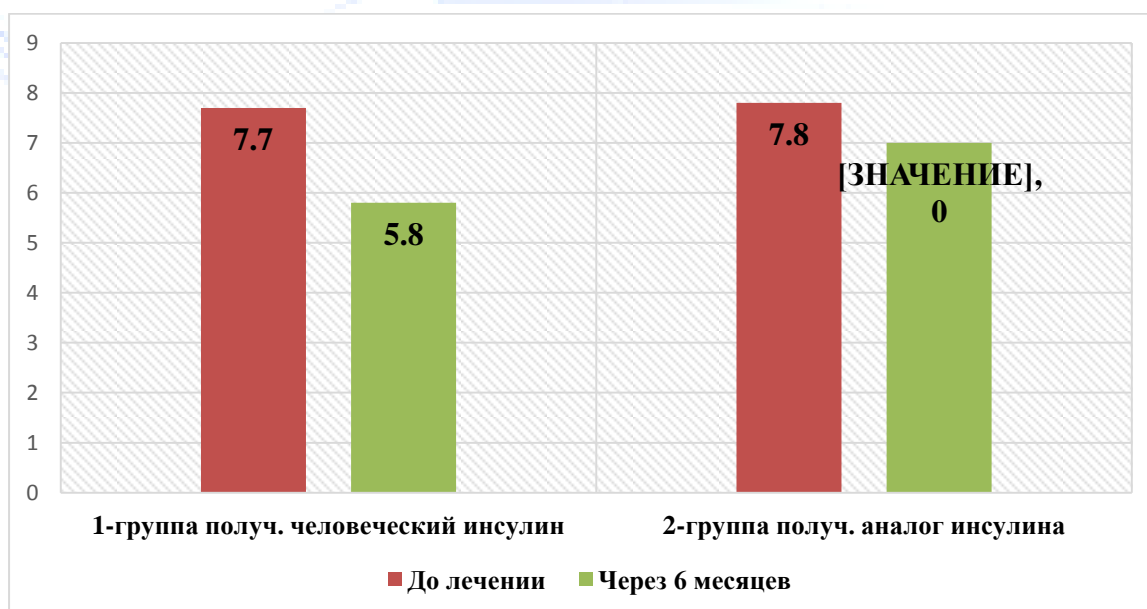


Рис.3. Средний показатель глюкозы в крови.

Случаи гипогликемии у группы с инсулиновым аналогом показывало 1% (n=1) у сравнительной группы частота гипогликемии составляло 13% (n=6).

Рисунок 4

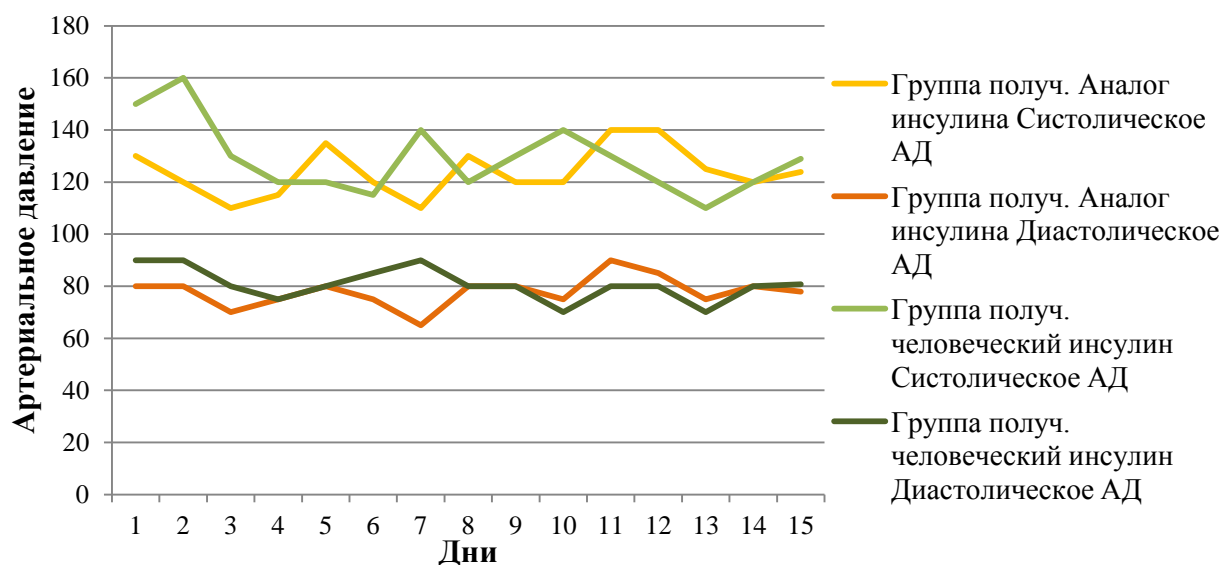


Рис.4. Изменение суточного артериального давления

Группа получавшая аналоги инсулинов наблюдалось редкое отклонение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с группой получившей человеческий инсулин. (Рис.4) Это объясняется что у пациентов получившие аналогов инсулина уровень глюкозы меньше отличалась в течении дня что показывает наименьшую вариабельность колебания(= 1-1.5 ммоль/л) .

Заключение. Данное исследование показало, что при применении аналогов инсулина гларгин (лантус) и инсулин аспарт (новорапид) встречался наименее вариабельность гликемии и меньше случаев гипогликемии при сравнении получение человеческого инсулина, таких как инсулотард и актрапид. Показатели уровни гликогемоглобина и ИМТ больше снизился у пациентов получившие аналогов инсулина чем получившие человеческого инсулина при СД 2 типа.

Использованная литература

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.
2. Biddle S, García Bengoechea E, Pedisic Z, et al. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. Curr Obes Rep. 2017; 6(2):134-147.
3. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. Gastroenterol Clin North Am. 2016; 45(4): 571-579.
4. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med. 2017; 376(3): 254-266.
5. Yeo G., Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. Nat Neurosci. 2012; 15 (10): 1343–1349.
6. Lam D., Garfield A., Marston O. et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. Pharmacol Biochem Behav. 2010; 97 (1): 84–91.
7. Campbell E, Franks A, Joseph P. Adolescent obesity in the past decade: A systematic review of genetics and determinants of food choice. J Am Assoc Nurse Pract. 2019; 31(6): 344-351.

8. Zhi C, Huang J, Wang J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; Jul 31. doi: 10.1007/s10096-019-03623-x.
9. Kadowaki T, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1784-1792.
10. Bastard J, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006 Mar;17(1):4-12.
11. Бадритдинова, М. Н., & Орзикулова, Ш. (2020). Основные аспекты гастродуоденальной патологии в подростковом возрасте (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*, (5 (45)), 43-59.
12. Erkinovna, T. D., & Halimovich, M. N. (2022). Characteristics of the Main Indicators of the System, Hemostasis in Individuals with Arterial Hypertension. *International Journal of Formal Education*, 1(1), 33-39.
13. Erkinovna, T. D. (2021). Modern understanding of the occurrence of cognitive impairments in arterial hypertension and their correction. *Asian journal of pharmaceutical and biological research*, 10(3).
14. Ziyodullayev, M. M. (2022). Specific features of anemia and inflammatory factors in patients with cardiovascular disease. *Science and Education*, 3(1), 66-69.
15. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.
16. Мавлонов, Н. Х. "Распространенность хронических неинфекционных заболеваний среди неорганизованного населения пожилого и старческого возраста." *Новый день в медицине* 4 (2020): 657-663.
17. Халимович, М.Н. (2023). ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО СОВРЕМЕННЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ. *ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ*, 3 (6), 17-21.
18. Saidova, L. B., Saidova, M. K., Mirzaeva, D. B., Kuvvatov, Z. K., & Ashurova, N. G. (2019, July). Optimization of medical care for patients with acute poisoning at the prehospital stage by emergency medical care team. In *Of XY international Research and practice conference England, London* (pp. 120-122).
19. Саидова, Л. Б., & Шодиева, Н. У. (2021). Частота факторов риска с избыточной массой тела и ожирением у лиц молодого возраста-обзорная лекция. *Биология и интегративная медицина*, (1 (48)), 194-206.